

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten
 Ebastin Aristo 20 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Schmelztablette Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten enthält 10 mg Ebastin.
 Eine Schmelztablette Ebastin Aristo 20 mg Schmelztabletten enthält 20 mg Ebastin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Dieses Arzneimittel enthält Aspartam und Menthol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette
 Weiße bis weißliche runde Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung der saisonalen und nicht-saisonalen allergischen Rhinitis, mit oder ohne allergische Konjunktivitis.
- Urtikaria

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zum Einnehmen.

Allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis

Erwachsene

10 mg einmal täglich, in schweren Fällen wird eine Dosis von 20 mg einmal täglich empfohlen.

Urtikaria

Für Erwachsene über 18 Jahren gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen: 10 mg Ebastin einmal täglich (siehe auch Abschnitt 5.1). In schweren Fällen wird eine Dosis von 20 mg einmal täglich empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 12 Jahren gelten bei der Anwendung bei **allergischer Rhinitis** dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ebastin Aristo Schmelztabletten bei Urtikaria bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung nötig (bei einer Behandlungsdauer von bis zu 5/7 Tagen). Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Dosen über 10 mg bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorliegen, sollte die Dosis bei diesen Patienten 10 mg nicht übersteigen.

Die Behandlung kann so lange fortgeführt werden, bis die Symptome verschwunden sind.

Art der Anwendung

Die Schmelztablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflöst: Eine Einnahme mit Wasser oder sonstigen Flüssigkeiten ist nicht erforderlich.

Die Wirksamkeit von Ebastin Aristo wird nicht von der Nahrungsaufnahme beeinflusst. Ebastin Aristo kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ebastin, Menthol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auf die Anwendung von Ebastin Aristo Schmelztabletten bei Jugendlichen unter 18 Jahren sollte bei Urtikaria vorläufig verzichtet werden, da zurzeit nur wenig Erfahrungen bei dieser Altersgruppe bzw. keine Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ebastin mit Antimykotika vom Imidazoltyp wie Ketoconazol und Itraconazol oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Antituberkulotika wie Rifampicin können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten. Deshalb sollte Ebastin in Kombination mit Arzneimitteln, die diese Wirkstoffe enthalten, nur mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ebastin Aristo Schmelztabletten sollten bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Ebastin bei Patienten angewendet wird, die eine bekannte Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG oder eine Hypokaliämie aufweisen oder die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern.

Bei manchen Patienten kann eine langfristige Behandlung mit Ebastin infolge der Mundtrockenheit das Risiko von Karies erhöhen. Die Patienten sind daher auf die Wichtigkeit einer guten Mundhygiene hinzuweisen.

Ebastin Aristo enthält Aspartam

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten enthalten 0,53 mg Aspartam.

Ebastin Aristo 20 mg Schmelztabletten enthalten 1,06 mg Aspartam.

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Ebastin Aristo enthält Natrium

Ebastin Aristo enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Schmelztablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn Ebastin gleichzeitig mit Arzneimittel angewendet wird, die das hepatische CYP450 2J2, 4F12 oder 3A4 Enzymsystem hemmen.

Studien mit Ebastin und Ketoconazol, Itraconazol oder Erythromycin (Wirkstoffe, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern) zeigten Wechselwirkungen in Form erhöhter Ebastinspiegel im Plasma und, in einem geringeren Ausmaß, höherer Carebastin-Spiegel. Verglichen mit der alleinigen Gabe von Ketoconazol oder Erythromycin wurde ein nur etwa 10 msec längerer Anstieg des QTc-Intervalls beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Ebastin und Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin und Josamycin wird nicht empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden beobachtet, wenn Ebastin zusammen mit Rifampicin angewendet wurde. Diese Wechselwirkungen könnten zu geringeren Plasmaspiegeln und einer Reduktion der antihistaminischen Wirkung führen. In entsprechenden klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ebastin und Theophyllin, Warfarin, Cimetidin, Diazepam oder Alkohol verzeichnet.

Wenn Ebastin Aristo Schmelztabletten gleichzeitig mit Nahrung eingenommen werden, sind die Plasmakonzentrationen und AUC des bedeutendsten aktiven Metaboliten von Ebastin um den Faktor 1,5 bis 2,0 erhöht. Dieser Anstieg bleibt ohne Einfluss auf die T_{max} . Die Einnahme von Ebastin-Schmelztabletten zu einer Mahlzeit wirkt sich nicht auf die klinische Wirksamkeit aus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Ebastin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ebastin Aristo während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ebastin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ebastin wurde in der Milch von Ratten nachgewiesen.

Ebastin Aristo sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Ebastin auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind unwahrscheinlich. Gelegentlich wurde über Benommenheit oder Schläfrigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls solche Symptome auftreten, kann dies die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Beschreibung der Nebenwirkungen beruht auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$),

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten

Ebastin Aristo 20 mg Schmelztabletten

sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (wie z. B. Anaphylaxie und Angioödem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nervosität, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schläfrigkeit,

Selten: Schwindel, Hypästhesie, Dysgeusie

Herzerkrankungen

Selten: Palpitationen, Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit

Selten: abdominaler Schmerz, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis, Cholestase, Leberfunktions-test abnormal (Transaminasen, gamma-GT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria, Hautausschlag, Dermatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Ödeme, Asthenie

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtszunahme

Ebastin Aristo enthält Menthol

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Menthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien, in denen hohe Dosen (bis zu 100 mg) verabreicht wurden, waren keine besonderen Zeichen oder Symptome einer Überdosierung festzustellen. Eine Überdosis kann zu einer Verstärkung der Sedierung und der antimuskarinergen Wirkungen führen.

Im Fall einer Überdosierung dürfte eine ZNS-Penetration zwar geringfügig, aber nicht auszuschließen sein, vor allem bei (jungen) Kindern. In diesem Fall ist mit Hyperthermie, Tremor, Ataxie, Koordinationsstörungen und Athetose mit nachfolgenden Konvulsionen zu rechnen. Auch Halluzinationen können

auftreten. Nach einer Exzitationsphase kann sich ein tiefes Koma einstellen. Bei Erwachsenen kann es zu Sedierung und in Ausnahmefällen zu Konvulsionen kommen. Es können abwechselnd Exzitation und Benommenheit auftreten.

Behandlung

Es ist kein Antidot für Ebastin bekannt. Nach einer Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und Überwachung der Vitalfunktionen einschließlich EKG-Überwachung mit Beurteilung des QT-Intervalls über mindestens 24 Stunden angezeigt. ZNS-spezifische Symptome können eine intensivmedizinische Versorgung erfordern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R06AX22

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigt Ebastin eine hohe Affinität zu H_1 -Rezeptoren, die rasch und selektiv über einen langen Zeitraum gehemmt werden.

Die Beeinträchtigung der zentralen Funktionen ist nur leicht ausgeprägt; das Risiko des Auftretens anticholinergischer Effekte ist gering, aber auf Grundlage der vorliegenden Studien nicht vollständig auszuschließen.

Nach oraler Gabe überschreitet weder Ebastin noch sein aktiver Metabolit die Blut-Hirnschranke. Diese Eigenschaft steht in Einklang mit der nur geringfügigen Sedierung, die in experimentellen Studien zu den Wirkungen von Ebastin auf das zentrale Nervensystem festgestellt wurde.

Die vorliegenden *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten zeigen, dass Ebastin eine starke, langanhaltende und hochselektive antagonistische Wirkung auf H_1 -Rezeptoren besitzt und dabei keine unerwünschten zentralen und anticholinergen Effekte ausübt.

Klinische Eigenschaften:

In kutanen Histaminprovokationstests hat sich eine statistisch und klinisch signifikante antihistaminerge Wirkung gezeigt, die 1 Stunde nach Anwendung feststellbar war und mehr als 48 Stunden anhielt. Nach fünf Behandlungstagen hielt die antihistaminerge Aktivität noch über 72 Stunden an. Dieser Aktivität entsprach die Plasmakonzentration des wichtigsten aktiven Metaboliten Carebastin.

Nach wiederholter Gabe blieb die Hemmung der peripheren Rezeptoren auf einem konstanten Niveau, ohne Tachyphylaxie. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ebastin in einer Dosis von mindestens 10 mg eine rasche, starke und langanhaltende Hemmung der peripheren H_1 -Rezeptoren bewirkt, was eine einmal tägliche Gabe ermöglicht.

Die sedierende Wirkung wurde anhand pharmakologischer Elektroenzephalographie, Kognitionstests, okulomotorischer Koordinationstests sowie auf Basis einer subjektiven Einschätzung untersucht. In der empfohlenen therapeutischen Dosis zeigte sich keine bedeutsame Zunahme der Sedierung. Diese Befunde stehen mit den Er-

gebnissen doppelblinder klinischer Studien in Einklang, in denen die Inzidenz von sedierenden Wirkungen unter Ebastin ähnlich ausfiel wie unter Placebo.

In klinischen Studien wurden mögliche kardiale Wirkungen von Ebastin untersucht. Nach Anwendung der empfohlenen Dosen wurden in spezifischen Studien zu den kardialen Wirkungen von Ebastin keine Verlängerung des QT-Intervalls und auch keine anderen unerwünschten kardialen Wirkungen festgestellt.

Nach wiederholten Dosen von bis zu 100 mg täglich bzw. nach einmaliger Gabe von 500 mg wurde eine leichte Zunahme der Herzfrequenz pro Minute beobachtet, die zu einer Verminderung des QT-Intervalls führte, jedoch ohne bedeutende Auswirkungen auf das korrigierte QT-(QTc)-Intervall blieb. Während mit Überdosen von bis zu 60 mg Ebastin täglich keine Wirkung auf das QTc-Intervall zu verzeichnen war, führten Überdosen von 100 mg täglich zu einer statistisch signifikanten, aber klinisch unbedeutenden Zunahme um 10 ms (2,7 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Ebastin rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und durchläuft einen umfassenden First-Pass-Metabolismus. Ebastin wird größtenteils in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Carebastin umgewandelt. Nach einer Einzeldosis von 10 mg beläuft sich die Spitzenkonzentration des Metaboliten im Plasma auf rund 80–100 ng/ml. Diese Spitzenkonzentration im Plasma wird 2,5 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten beträgt 15–19 Stunden. Ebastin wird zu 66 % im Urin ausgeschieden, vorwiegend in Form konjugierter Metaboliten. Nach wiederholter Gabe von 10 mg einmal täglich werden nach 3 bis 5 Tagen die Steady-State-Konzentrationen erreicht, wobei die Spitzenkonzentrationen im Plasma in einem Bereich von 130–160 ng/ml liegen.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg werden 1 bis 3 Stunden nach Gabe maximale Ebastinkonzentrationen im Blut von durchschnittlich 2,8 ng/ml gemessen. Die Spitzenkonzentration des Metaboliten Carebastin erreicht im Mittel 157 ng/ml.

In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass die Umwandlung von Ebastin zu Carebastin in erster Linie über das CYP3A4-Enzymsystem erfolgt. Die gleichzeitige Verabreichung von Ebastin und Ketoconazol oder Erythromycin (beides CYP3A4-Hemmer) bei gesunden Freiwilligen war mit einem erheblichen Anstieg der Konzentration von Ebastin und Carebastin im Plasma verbunden (siehe Abschnitt 4.5).

Sowohl Ebastin als auch Carebastin werden zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es zu keinen statistisch relevanten Veränderungen des pharmakokinetischen Profils.

Die Pharmakokinetik von Ebastin sowie des aktiven Metaboliten Carebastin verhält sich im empfohlenen therapeutischen Dosisbereich von 10 bis 20 mg linear.

In einer Crossover-Studie mit den Marktführerprodukten Kestine Smelt 10 und Kestine 10 Filmtabletten haben sich die Darreichungsformen als bioäquivalent erwiesen. Die Einnahme von Wasser nach Kestine Smelt 10 besaß keinerlei Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Ebastin.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz, die mit 20 mg Ebastin behandelt wurden, waren die AUC und C_{max} von Carebastin um etwa 50 bzw. 80 % erhöht, sowohl am ersten als auch am fünften Tag der Behandlung. Zudem lagen die dosisnormalisierten nicht-proteingebundenen Plasmakonzentrationen von Carebastin 3- bis 5-fach höher als bei gesunden Freiwilligen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unterschieden sich die AUC und C_{max} nicht von denen bei gesunden Freiwilligen. Die Pharmakokinetik von Ebastin (AUC und C_{max}) bei Patienten mit Niereninsuffizienz entsprach der bei gesunden Freiwilligen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz wurden am ersten und siebenten Tag einer Behandlung mit 20 mg Ebastin die gleichen Konzentrationen von Ebastin und Carebastin im Blutplasma gemessen wie bei gesunden Freiwilligen. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, die 10 mg Ebastin erhielten, lagen die dosisnormalisierten nicht-proteingebundenen Plasmakonzentrationen von Carebastin 2- bis 3-fach höher als bei gesunden Freiwilligen und bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421) (Ph. Eur.)
 Maisstärke
 Pfefferminzaroma
 Aspartam (E 951)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung mit 20, 50 und 100 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ebastin Aristo 10 mg: 88990.00.00
 Ebastin Aristo 20 mg: 88991.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 24. Juli 2013
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 18. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

03/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin